

## (12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/046138 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/12, 265/32, 409/12, A61K 31/5377, A61P 7/02, 9/00, 35/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012080

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Oktober 2003 (30.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 54 336.4 21. November 2002 (21.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langewann 54, 69469 Weinheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, 64291 Darmstadt (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

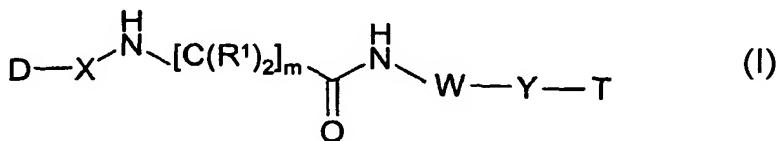
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYAMIDES

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDE

WO 2004/046138 A1



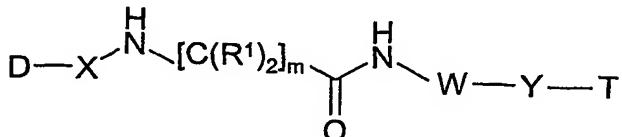
(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I) wherein D, W, X, Y, T, m and R<sup>1</sup> have the designations cited in patent claim 1. Said novel compounds are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic diseases and for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I) worin D, W, X, Y, T, m und R<sup>1</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

## Carbonsäureamide

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

10

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15

X -C=O oder C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

W -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

R<sup>1</sup> H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder -C≡C- substituiert sein kann,

20

R<sup>2</sup> H, A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>3</sup>,

R<sup>3</sup> H oder A,

25

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder

30

aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S,

=NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup>, =NOCOR<sup>2</sup>

substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>2</sup>, Hal, A,

-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, CQR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> und/oder

35

S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin  
 eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder  
 durch  $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F  
 ersetzt sein können,  
 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^2$ ,  
 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ ,  
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$  oder  $-\text{O-}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^2$  substituiertes Phenyl,  
 10 Naphthyl oder Biphenyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  
 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  
 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ ,  
 15  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^3$  oder  $-\text{O-}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^3$  substituiertes Phenyl,  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 20 Carbonylsauerstoff, =S, =N( $\text{R}^2$ )<sub>2</sub>, Hal, A,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^2$ ,  
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$   
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert  
 25 sein kann,  
 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch  
 30 Carbonylsauerstoff, =S, =N( $\text{R}^3$ )<sub>2</sub>, Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  
 $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^3$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert sein kann,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 1 oder 2,  
 35 n 0, 1 oder 2,  
 o 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, 15 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

25 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. 30 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocycllamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

35 Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt.

Weitere Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 00/76970, WO 00/76971 und WO 01/96303 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

10 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

15 Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

20 Eine Inhibition des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.  
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibition des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein  
25 und hemmen so die Entstehung von Thromben.

30 Die Inhibition des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen *in vitro*- oder *in vivo*-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

5       Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

10      Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

15      Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

20      Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

25      Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

30      Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und

35

N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur

Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle

Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als

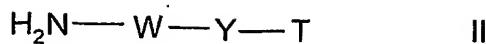
Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine 5 Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

15 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen 20 thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

25 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuaufreten der Thrombenbildung zu verhindern.

30 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man 35 a) eine Verbindung der Formel II



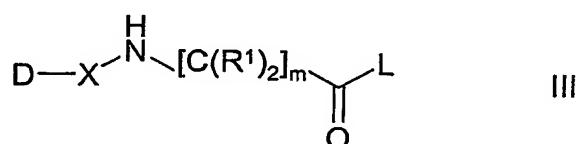
worin

W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

15

R<sup>1</sup>, m, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

20

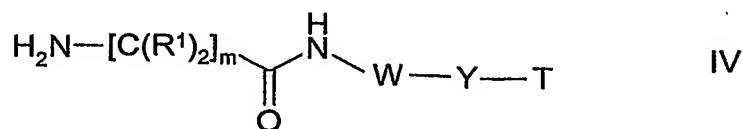
oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
in denen X —C=O bedeutet,

25

eine Verbindung der Formel IV

30



worin R<sup>1</sup>, m, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

mit einer Verbindung der Formel V

D-CO-L      V

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
5 OH-Gruppe bedeutet und

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

10

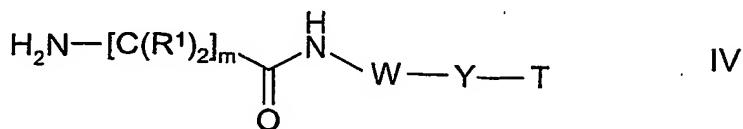
oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

15 in denen X CH<sub>2</sub> bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV

20



25

worin R<sup>1</sup>, m, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
haben,

mit einer Verbindung der Formel VI

30

D-CHO      VI

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
in einer reduktiven Aminierung  
umsetzt,

35

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen 10 Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

15 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

20 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

25 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

35 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B.  $R^1$  in  $(R^1)_2$ , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, W, X, Y, T, R<sup>1</sup> die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,  
10 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.  
15 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können.  
20

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

25 Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

COR<sup>2</sup> bedeutet z.B. CHO oder -COA.

30 -COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.  
Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Aromatischer Carbocyclus bedeutet z.B. Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

35 Gesättigter Carbocyclus bedeutet vorzugsweise Cycloalkyl, wie z.B. Cyclohexan oder Cyclopantan.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diamino-phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,  $\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  oder CN substituiertes Phenyl.  
Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,  $\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{COOR}^2$  oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl.

5 Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

10 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

15 Y bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl, z.B. unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen.

20 Unsubstituiertes Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-25 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

30

35

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Unsubstituiertes Het' hat die für Het oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

T bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup> oder =NOCOR<sup>2</sup> substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiert sein kann.

T bedeutet in einer weiteren Ausführungsform vorzugsweise z.B. 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-pyridin-1-yl, 3-Imino-

5 morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl.

5

10 T bedeutet insbesondere einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist.

10

15 T bedeutet besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

15

20 D bedeutet vorzugsweise unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen.

20

25 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet D vorzugsweise ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Furyl.

D bedeutet weiterhin bevorzugt ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl oder Phenyl.

25

30 Insbesondere bedeutet D einen ein- oder zweifach durch Hal substituierten Thienytring.

30

35 R<sup>1</sup> bedeutet bevorzugt H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder -C≡C- substituiert sein kann.

35

40 R<sup>1</sup> bedeutet insbesondere H oder A, das durch OH, OA', CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(A')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A', SA', COOA', COOH, OCONH<sub>2</sub>, -C≡C- oder NHCOOA' substituiert sein kann, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

$R^2$  bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

5  $R^3$  bedeutet vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

$X$  bedeutet vorzugsweise  $-C=O$  oder  $CH_2$ , ganz besonders bevorzugt  $-C=O$ .

W ist vorzugsweise eine Bindung, d.h. es fehlt oder W ist  $CH_2$ . Ganz besonders bevorzugt fehlt W.

10

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

15

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

20 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,  
bedeutet;

30 in Ib D ein- oder zweifach durch Hal substituierter Thienylring  
bedeutet;

35 in Ic  $R^2$  H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen  
bedeutet;

in Id  $R^1$  H oder A, das durch  $OR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $S(O)_nR^3$ ,  
5  $COOR^3$ ,  $OCON(R^3)_2$ ,  $N(R^3)COOR^3$  oder  
 $-C\equiv C-$  substituiert sein kann,  
bedeutet;

in Ie X  $-C=O$  bedeutet;

10 in If W fehlt bedeutet;

in Ig Y Ar-diyl bedeutet;

15 in Ih T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-  
Atomen, der ein- oder zweifach durch  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^2$ ,  $=N-$   
 $CN$ ,  $=N-NO_2$ ,  $=NOR^2$ ,  $=NCOR^2$ ,  $=NCOOR^2$  oder  $=NOCOR^2$   
20 substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal  
oder A substituiert sein kann,  
bedeutet;

25 in II T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder  
ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-  
Atomen, der ein- oder zweifach durch  $=O$ ,  $=S$  oder  $=NH$   
substituiert ist,  
bedeutet;

30 in Ij T ein- oder zweifach durch  $=O$  oder  $=NH$  substituiertes  
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-  
35 1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
bedeutet;

in Ik      Ar    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder CN substituiertes Phenyl, bedeutet;

5      in II     Ar    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl, bedeutet;

10     in Im     D    unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

15     R<sup>1</sup>    H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder -C≡C- substituiert sein kann,

20     R<sup>2</sup>    H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

      X    -C=O oder CH<sub>2</sub>,

      W    fehlt,

25     Y    Ar-diyl,

      Ar    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl,

      T    einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist,

30     bedeutet;

      in In     D    ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Furyl,

35     R<sup>1</sup>    H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder -C≡C- substituiert sein kann,

      R<sup>2</sup>    H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X -C=O oder CH<sub>2</sub>,  
W fehlt,  
Y Ar-diyl,  
5 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder  
Hal substituiertes Phenyl,  
T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes  
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
10 Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-  
1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
bedeutet;

in lo D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl oder  
15 Phenyl,  
R<sup>1</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder  
-C≡C- substituiert sein kann,  
20 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
R<sup>3</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
X -C=O oder CH<sub>2</sub>,  
W fehlt oder CH<sub>2</sub>,  
Y Ar-diyl,  
25 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, worin eine oder  
zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  
-CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F  
ersetzt sein können,  
30 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder  
Hal substituiertes Phenyl,  
T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes  
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
35 Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-  
1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

bedeutet;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-  
5 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,  
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,  
10 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)  
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-  
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch  
von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch  
15 machen.

15

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden,  
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort  
20 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

20

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel  
bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten  
Methoden hergestellt werden.

25

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem  
man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

30

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder  
eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein  
aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen  
(bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-  
35 sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyl-  
oxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen

Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

5 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOEt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen 10 Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel III.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats 15 oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 20 -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie 25 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol- 30 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel- 35 kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure (TFA); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder

Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Verbindungen der Formel I, worin X –C=O bedeutet, können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.  
Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

10 In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

15 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

20 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

25 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

30 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I, worin  $X\text{CH}_2$  bedeutet, können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VI umsetzt.

5 Die Umsetzung erfolgt in der Regel unter Bedingungen einer reduktiven Aminierung wie sie jedem Fachmann bekannt sind.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 10 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische 15 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 20 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der 25 Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden 30 Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanol-

amin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit

mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),

15 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

20 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder

25 oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,

30 Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-

embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche 10 Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreicherungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, 15 Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

35

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate

Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
5 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen  
10 der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit

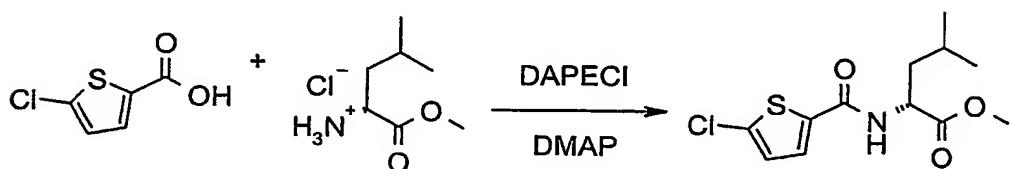
25 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

30 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

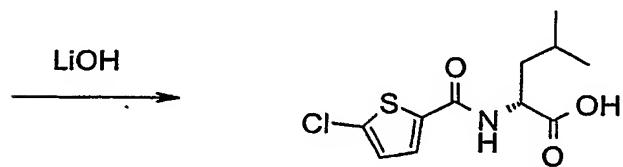
Beispiel 1

5 Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, erfolgt analog nachstehendem Schema:

10

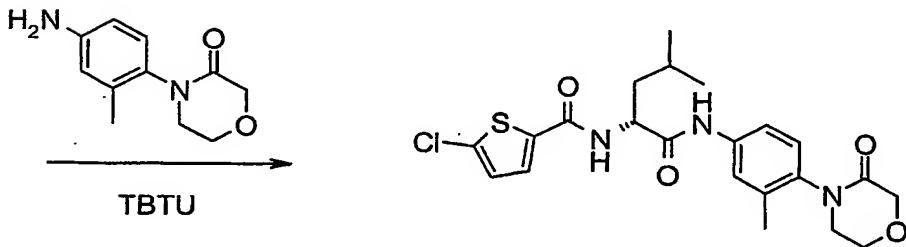


15



20

25



30

35

Eine Lösung von 4.48 g (72.5 mmol) 2-Chlorthiophen-5-carbonsäure und 5.00 g (27.5 mmol) D-Leucin-methylester Hydrochlorid in 100 ml Acetonitril wird mit 5.50 g (45.0 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und 5.75 g (30.0 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand zwischen tert. Butylmethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit

Kaliumhydrogensulfatlösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: (R)-2-[(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-amino]-4-methyl-pentansäuremethylester als farbloses Öl; ESI 290.

5

Eine Lösung von 7.00 g (24.25 mmol) (R)-2-[(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-amino]-4-methyl-pentansäuremethylester in 60 ml THF wird mit einer Lösung von 1.20 g (24.0 mmol) Lithiumhydroxid in 60 ml Wasser versetzt 10 und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von konz. Salzsäure wird ein pH von 3 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 15 getrocknet: (R)-2-[(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-amino]-4-methyl-pentansäure als farbloser Feststoff; ESI 276.

Eine Lösung von 137 mg (0.500 mmol) (R)-2-[(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-amino]-4-methyl-pentansäure und 103 mg (0.500 mmol) 4-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-morpholin-3-on in 1 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 202 mg (0.629 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter 20 wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid ("1A") als farbloser Feststoff; ESI 464.

25

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid , ESI 450;

30

(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 464;

(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 445;

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 450;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid ("2A"), ESI 445;

10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 444;

2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

15 3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 422;

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, ESI 450;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid, ESI 436;

25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 450;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyl-propionsäureamid,

30 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(N,N-dimethylamino)-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 494, 496;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 462;

35

2-[(5-Chlor-thiophen-2-methyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfanyl-propionsäureamid, ESI 454;  
(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 462;  
10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, ESI 436;  
15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, ESI 430;  
3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 408;  
20 15 3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 422;  
3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 402;  
25 20 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 408;  
2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 394;  
25 20 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-acetamid, ESI 388;  
3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-butyl-propionsäureamid;  
30 25 20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 408;  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 436;  
35 25 20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methylsulfanyl-propionsäureamid, ESI 448;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 403;

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methylsulfanyl-buttersäureamid, ESI 468;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid, ESI 422;

10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethinyl-propionsäureamid, ESI 432;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethinyl-propionsäureamid, ESI 446;

15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 426;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methylsulfanyl-buttersäureamid, ESI 482;

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-propionsäureamid, ESI 508;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-vinyl-propionsäureamid, ESI 434;

25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-vinyl-propionsäureamid, ESI 448;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-propionsäureamid, ESI 522;

30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methoxy-buttersäureamid, ESI 452;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methoxy-buttersäureamid, ESI 466;

35 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 468;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 454;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid, ESI 443;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid, ESI 467

5 (M - *tert*.-Butyl + H<sup>+</sup>); 545 (M + Na<sup>+</sup>);

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid, ESI 1071 (2 M+H<sup>+</sup>);

10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid, ESI 1039 (2 M+H<sup>+</sup>);

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-buttersäureamid,  
15 ESI 437 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-buttersäureamid,  
ESI 451 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-valeriansäureamid,  
ESI 451 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-valeriansäureamid,  
ESI 465 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-propionsäureamid,  
ESI 423 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-propionsäureamid,  
ESI 437 (M - BOC + H<sup>+</sup>);

35 (R)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid, ESI 436;

(R)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methyl-adipinsäureamid, ESI 478;

(S)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methyl-adipinsäureamid, ESI 478;

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, F. 123-127°;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, F. 74-81°;

10 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-buttersäureamid, ESI 452;

(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-buttersäureamid, ESI 466;

15 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 452;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 506;

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 496;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-trifluormethoxy-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 530;

25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 472;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 456;

30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 466;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-allyl-propionsäureamid, ESI 478;

35 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-propoxy-propionsäureamid, ESI 480;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethoxy-propionsäureamid, ESI 466;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxyethoxy)-propionsäureamid, ESI 496;

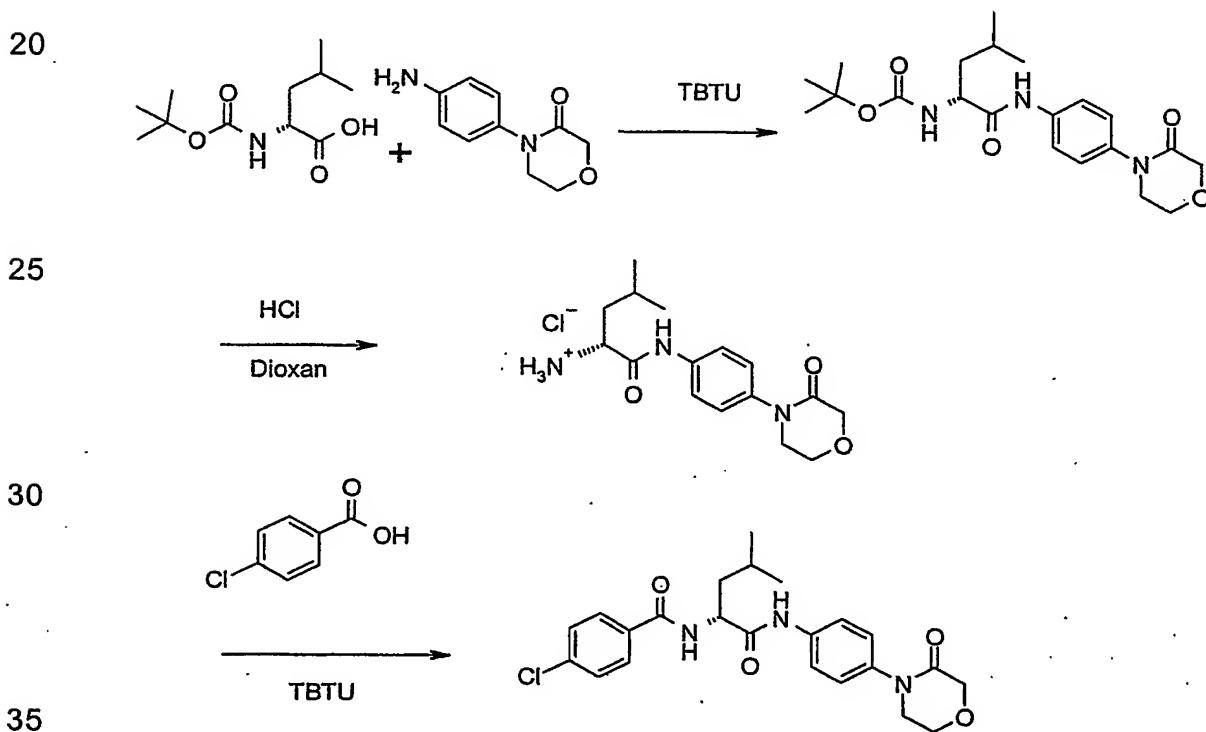
5 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethoxy-buttersäureamid, ESI 480;

(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxyethoxy)-buttersäureamid, ESI

10 510.

## Beispiel 2

15 Die Herstellung von (R)-2-[(4-Chlorphenyl-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, erfolgt analog nachstehendem Schema:



5 Eine Lösung von 2.28 g (9.15 mmol) Boc-D-Leucin Hydrat und 1.76 g (27.5 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on in 10 ml DMF wird mit 3.52 g (11.0 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: (R)-{3-Methyl-1-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester als farbloser Feststoff; ESI 406.

10

15 1.10 g (2.71 mmol) (R)-{3-Methyl-1-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester wird mit 20 ml 4 N HCl in Dioxan versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: (R)-2-Amino-4-methyl-pentansäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid Hydrochlorid als leicht rötlicher Feststoff; ESI 306.

20

25 Eine Lösung von 140 mg (0.410 mmol) (R)-2-Amino-4-methyl-pentansäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid Hydrochlorid und 64.2 mg (0.410 mmol) 4-Chlorbenzoësäure in 2 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 54.6 mg (0.540 mmol) 4-Methylmorpholin und 173 mg (0.540 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: (R)-2-[(4-Chlorphenyl-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid als farbloser Feststoff; ESI 444.

30

35 Analog erhält man

(R)-2-[(4-Chlorphenyl-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid.

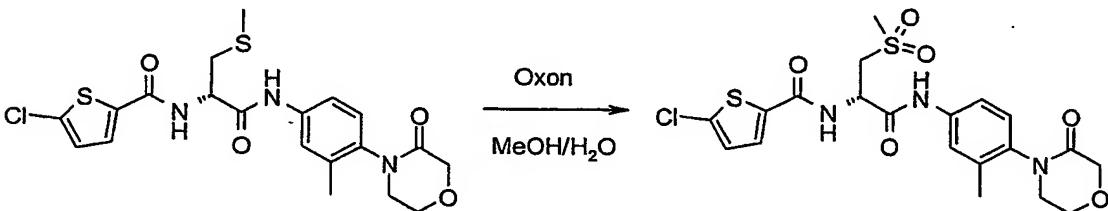
5

Beispiel 2-1

10

Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid, ESI 500; erfolgt analog nachstehendem Schema, wobei die zu oxidierende Sulfanilverbindung analog Beispiel 1 erhalten wird:

15



20

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid, ESI 480;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid, ESI 486;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-buttersäureamid, ESI 500;

30

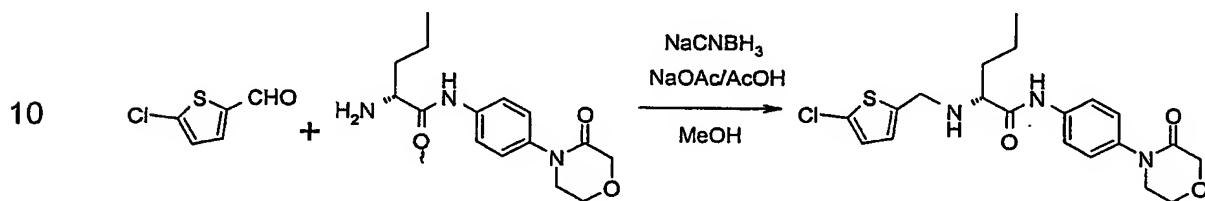
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-buttersäureamid, ESI 514;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-buttersäureamid, ESI 494;

35

**Beispiel 2-2**

Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid erfolgt analog  
5 nachstehendem Schema:

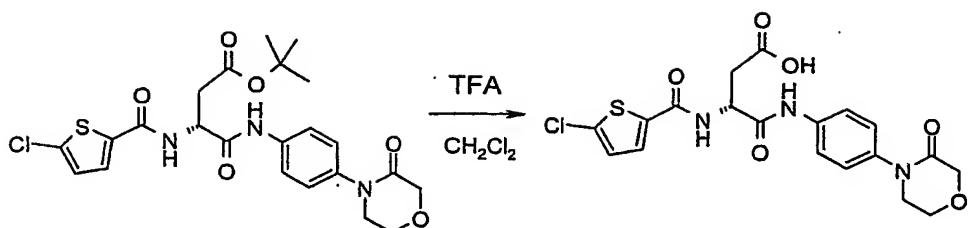


15 Eine Lösung von 120 mg (0.819 mmol) 5-Chlor-2-thiophencarbox-  
aldehyd in 5 ml Methanol wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff mit  
230 mg (0.789 mmol) (R)-2-Aminopentansäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-  
yl)-phenyl]-amid, 70 mg (0.853 mmol) Natriumacetat und 48 µl (0.839  
mmol) Essigsäure versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu  
20 dieser Lösung wird langsam 52.0 mg (0.827 mmol) Natriumcyano-  
borhydrid gegeben und die entstandene Suspension 24 Stunden bei  
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und  
zwischen Ethylacetat und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung  
verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und  
25 eingedampft: (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]- valeriansäureamid als farbloses Öl; ESI 422.

**Beispiel 2-3**

30 Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-  
oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-carboxy-propionsäureamid, ESI 452, erfolgt  
analog nachstehendem Schema:

5



Analog erhält man nachstehende Verbindungen

10

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-carboxy-propionsäureamid, ESI 466;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-carboxy-buttersäureamid, ESI 466;

15

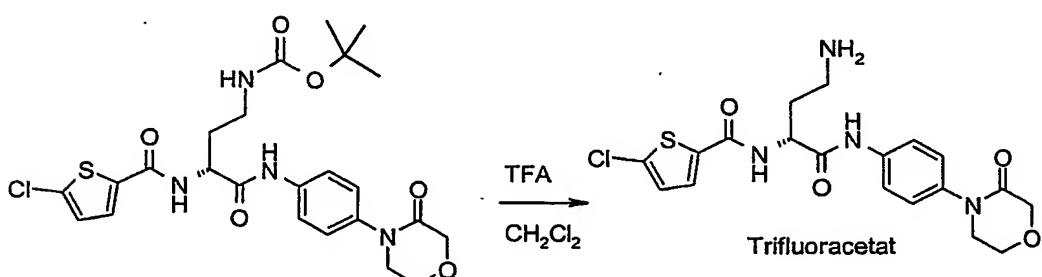
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-carboxy-buttersäureamid, ESI 480.

#### Beispiel 2-4

20

Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-amino-buttersäureamid, Trifluoracetat, ESI 437, erfolgt analog nachstehendem Schema:

25



30

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-amino-buttersäureamid, Trifluoracetat, ESI 451;

35

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-amino-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 451;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-amino-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 465;

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-amino-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 423;

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-amino-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 437.

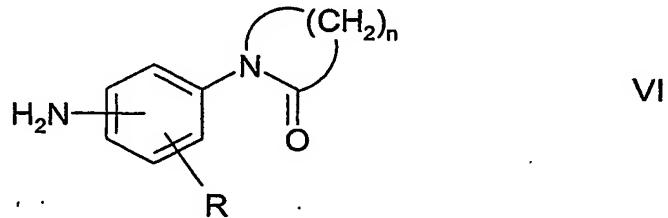
10

### 3. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

15

3.1 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.

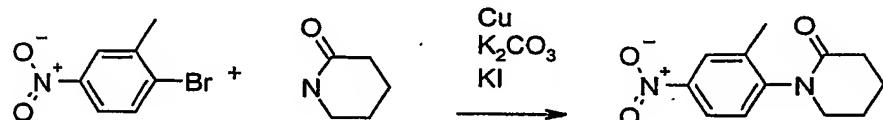
20



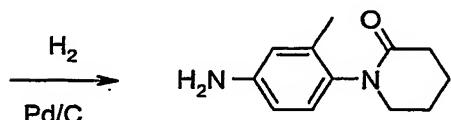
25

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

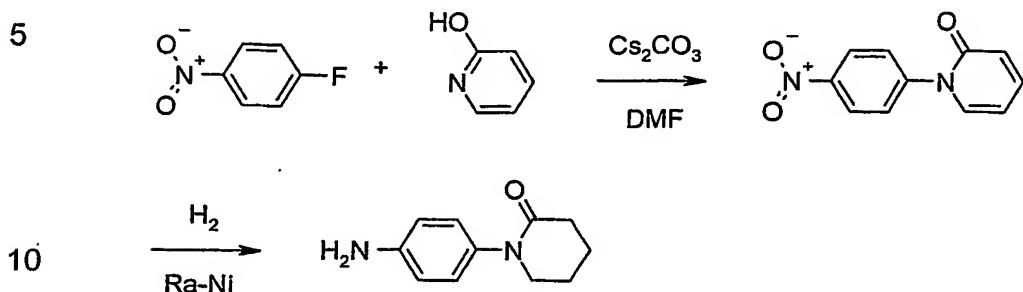
30



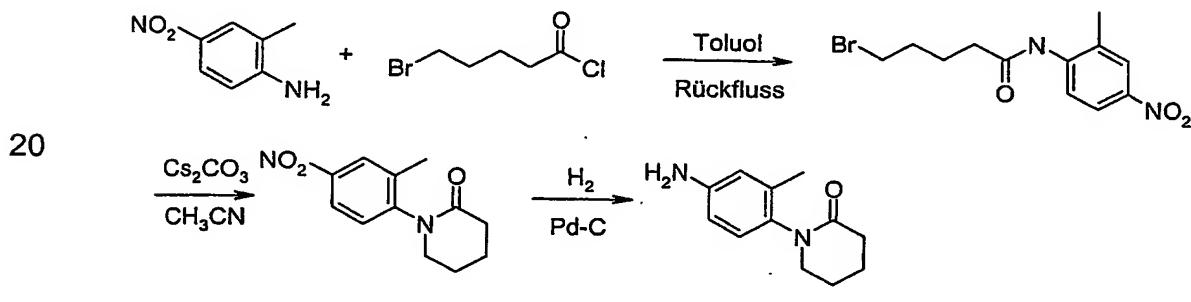
35



## 3.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:



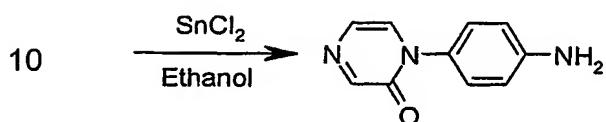
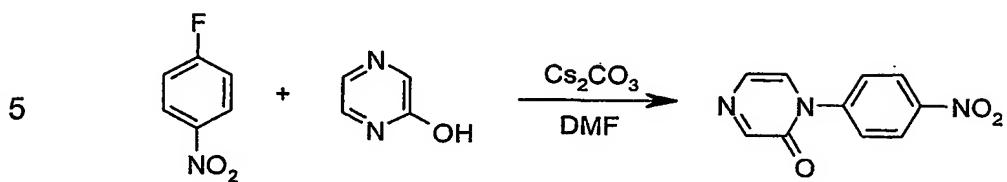
15 Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B.  
wie nachfolgend angegeben:



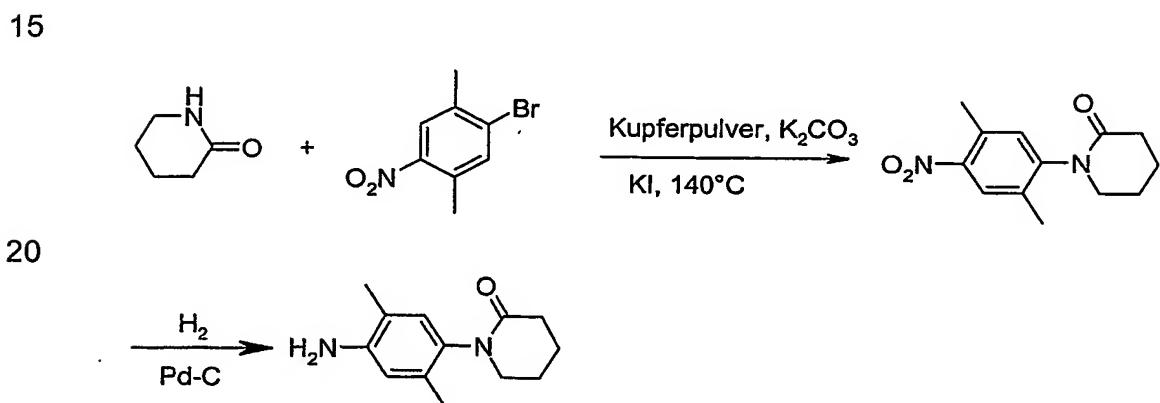
25

30

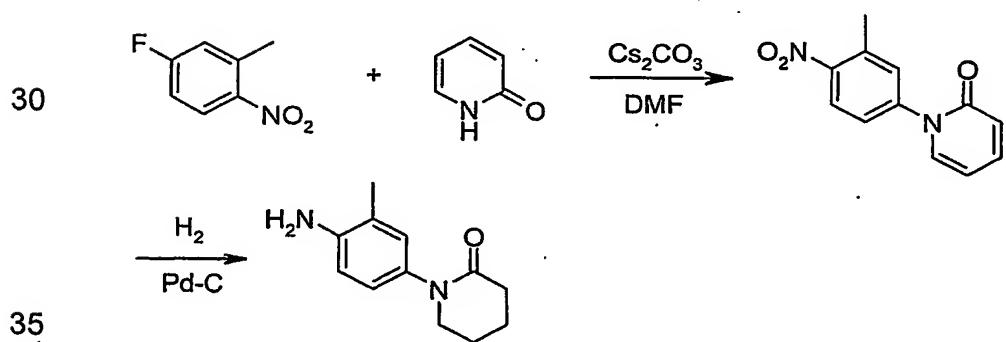
35

3.3 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyrazin-2-on

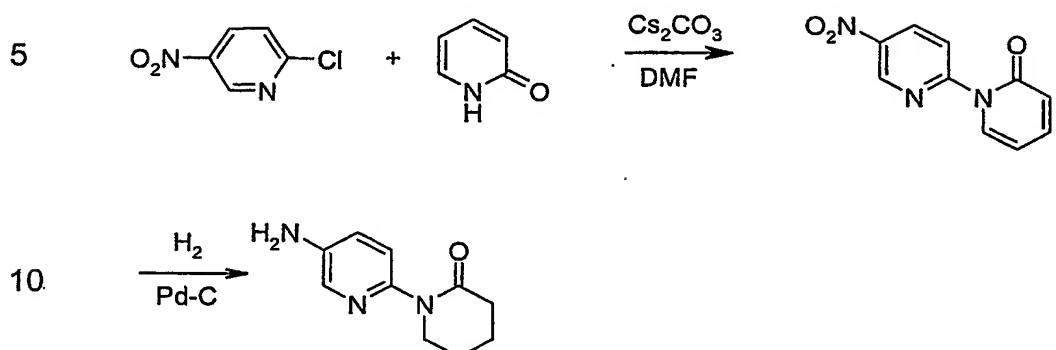
## 3.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on



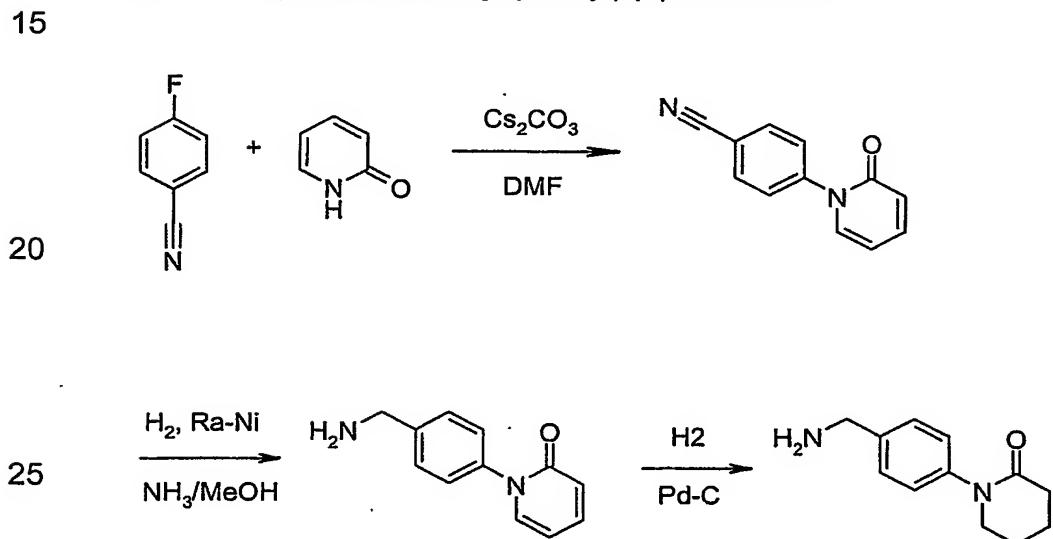
## 25 3.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on



## 3.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on



## 3.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on

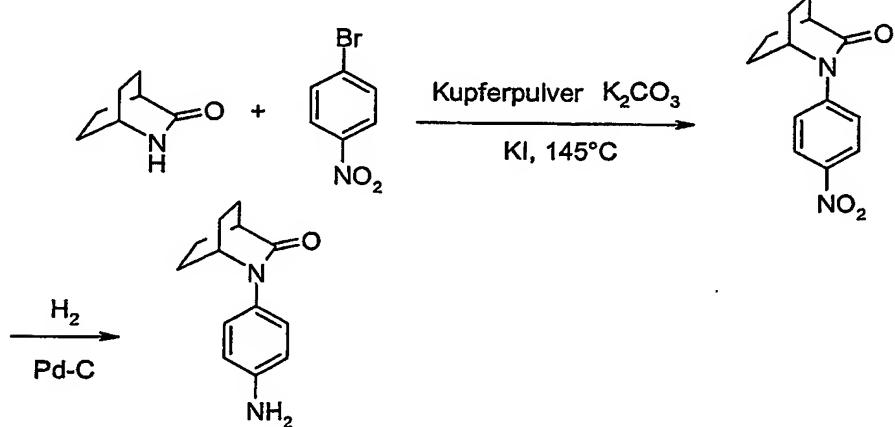


30

35

## 3.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

5

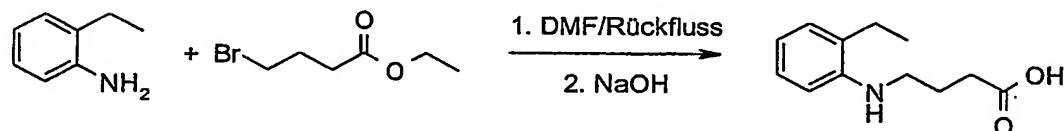


10

15

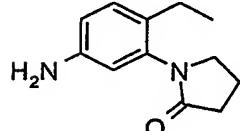
## 3.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on

20



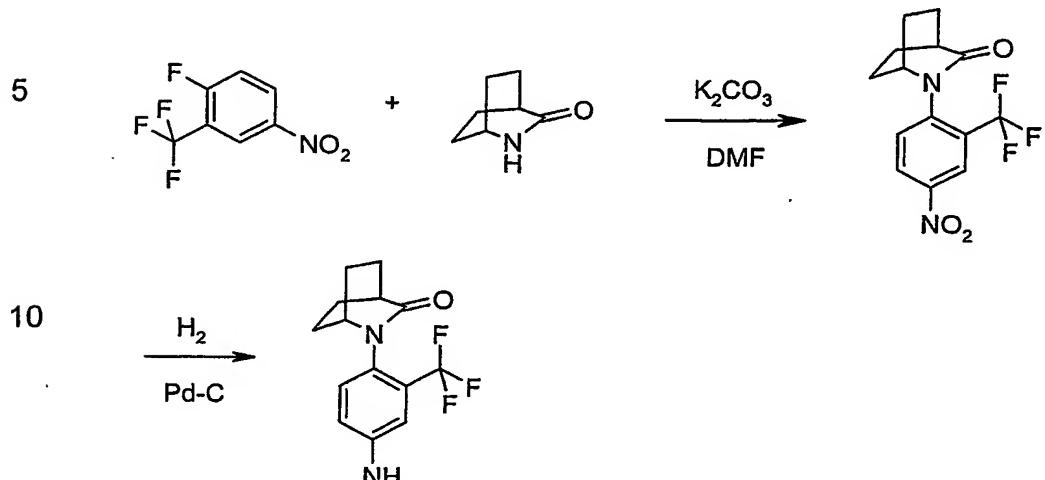
25

30

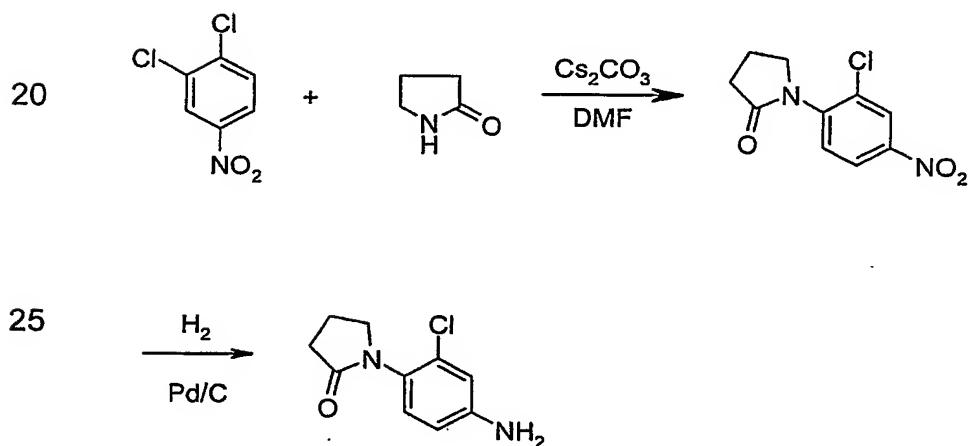


35

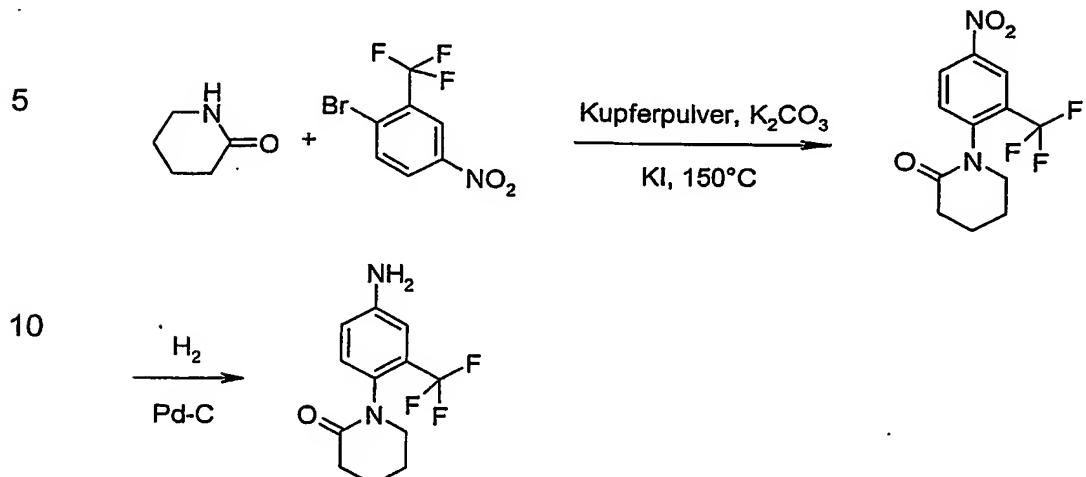
## 3.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on



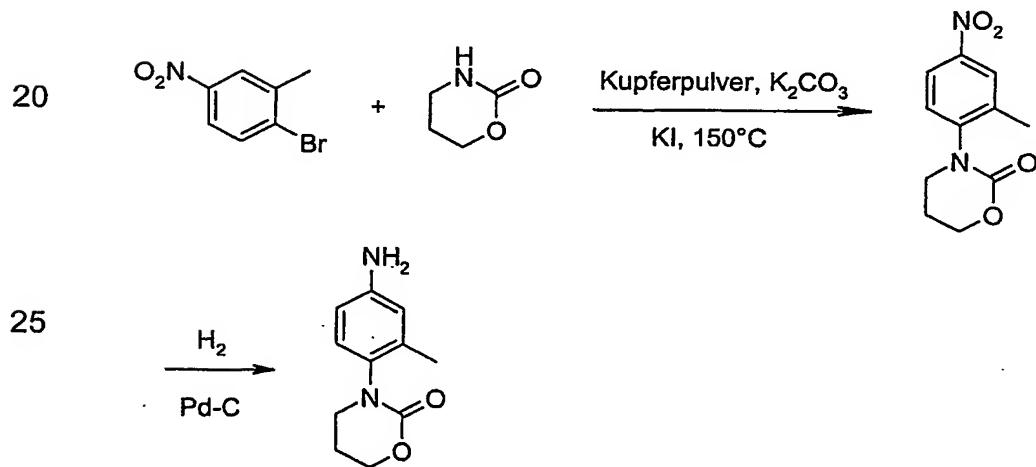
## 3.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on



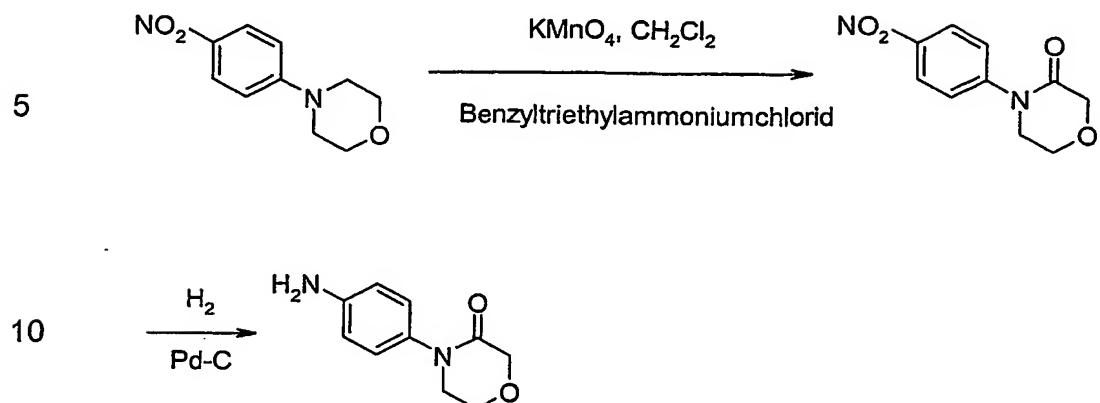
## 3.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on



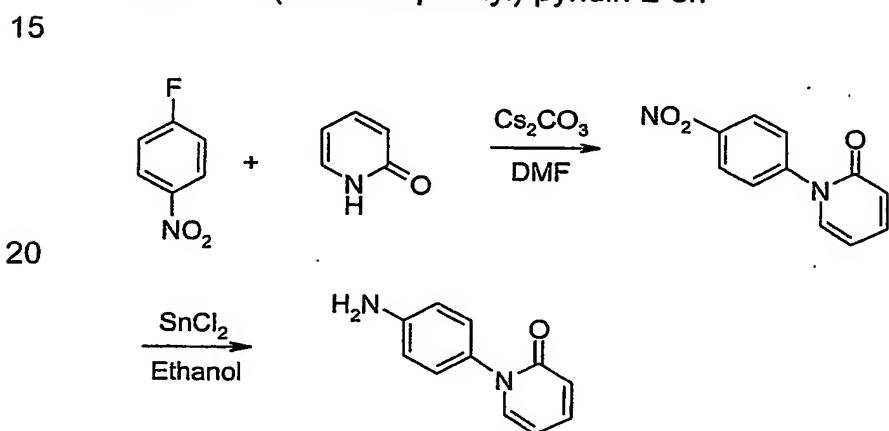
## 3.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on



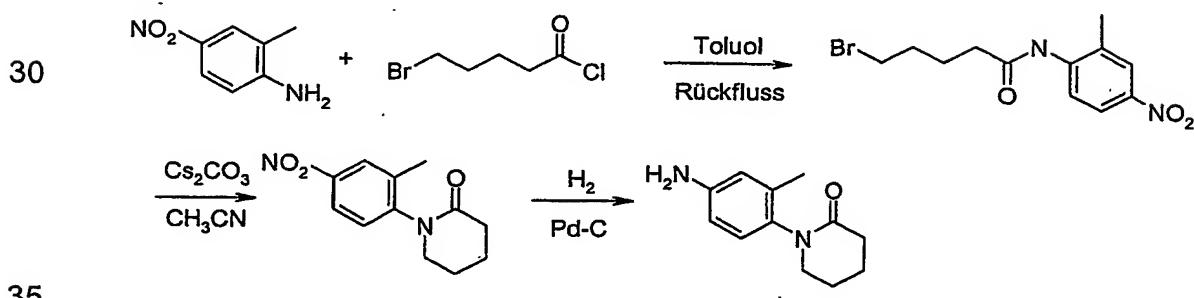
## 3.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on

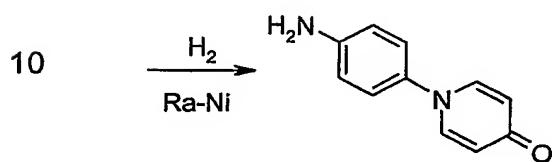
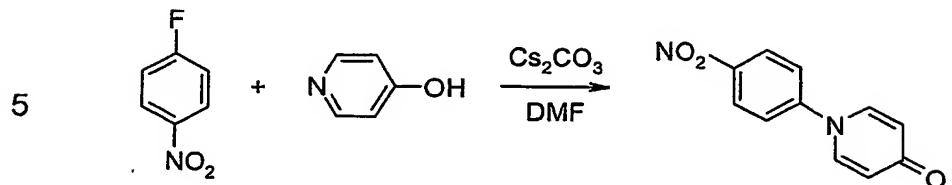


## 3.15 1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on

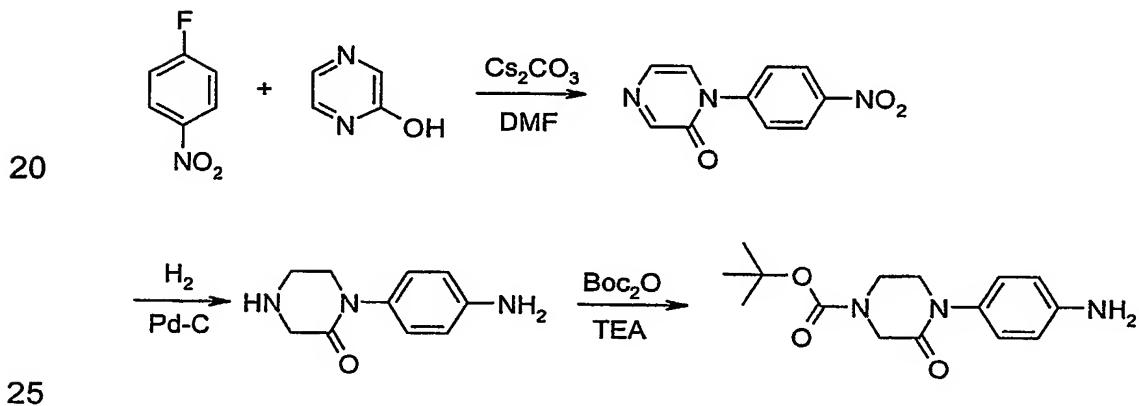


## 3.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on



3.17 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-4-on

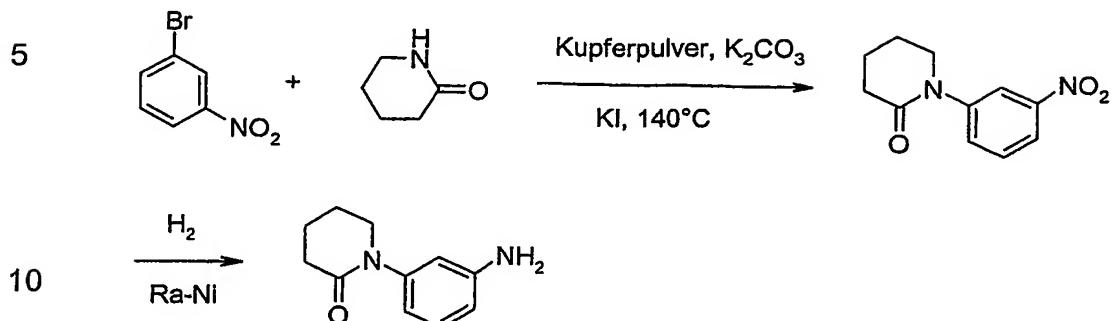
## 3.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert.-butyloxycarbonyl-piperazin-2-on



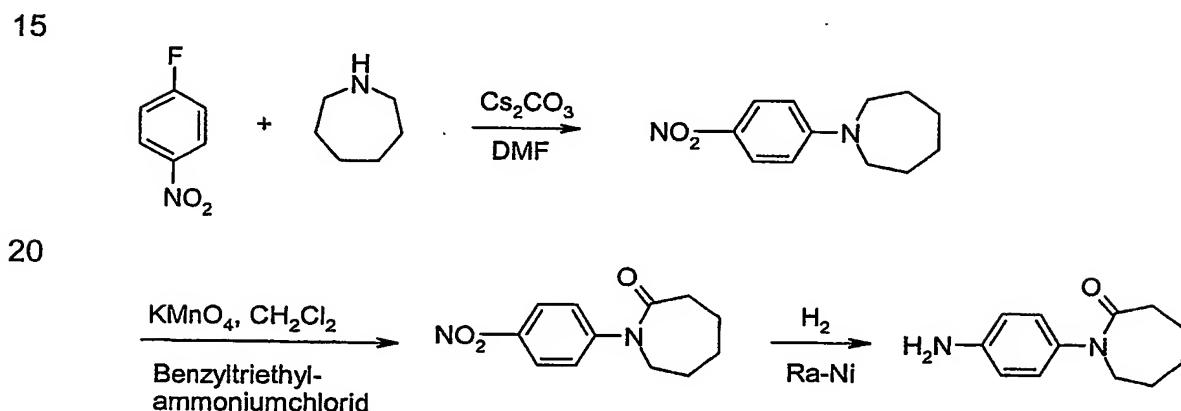
30

35

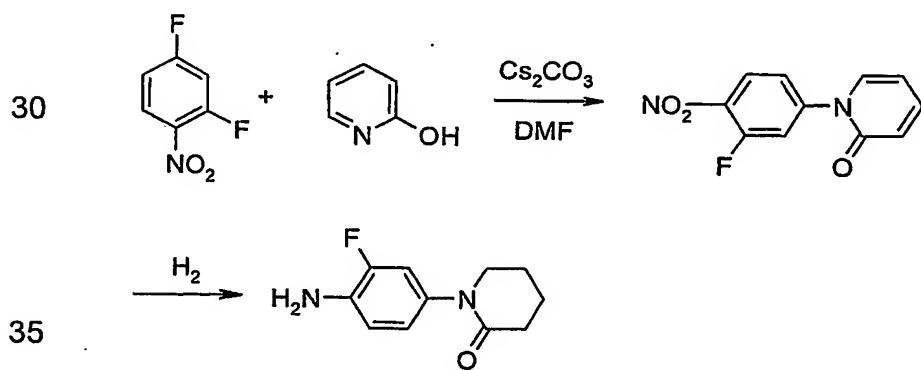
## 3.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-on



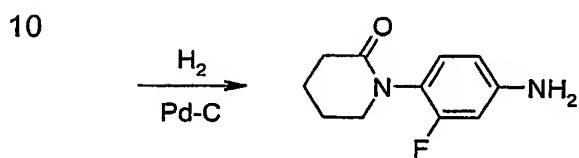
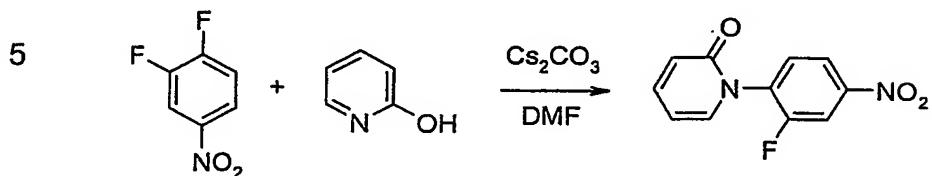
## 3.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam



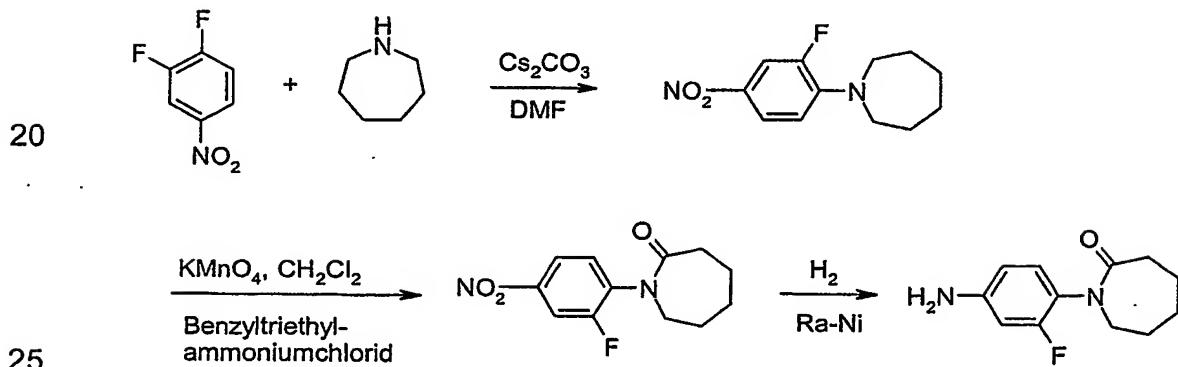
## 3.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



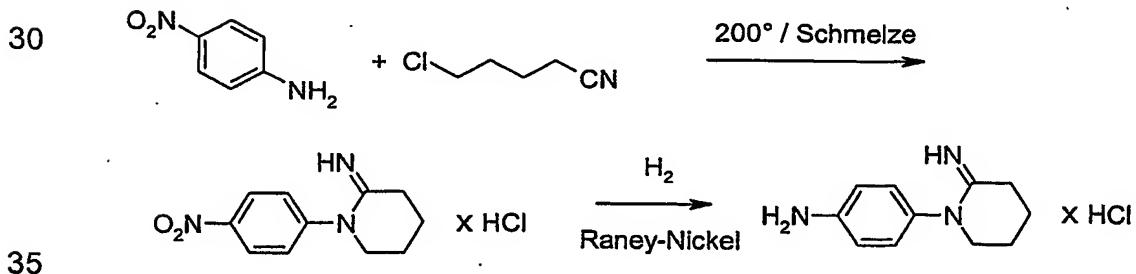
## 3.22 1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



## 15 3.23 1-(4-Amino-2-fluor)-2-caprolactam

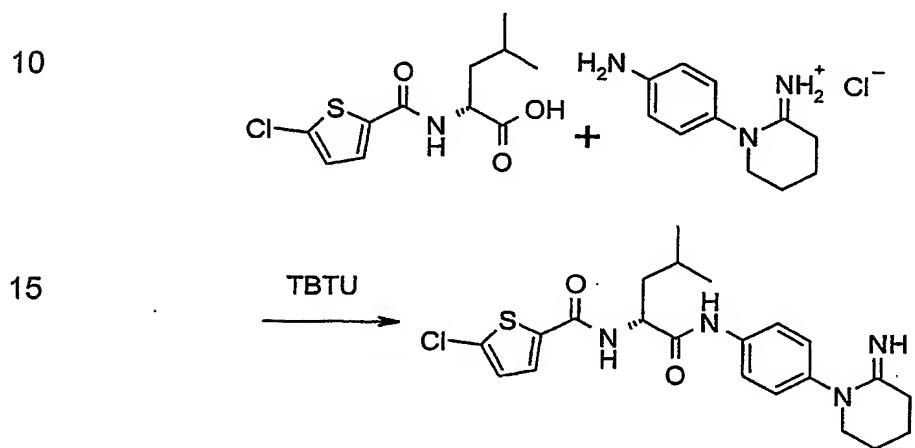


## 3.24 4-(2-Imino-piperidin-1-yl)-anilin, Hydrochlorid



**Beispiel 4**

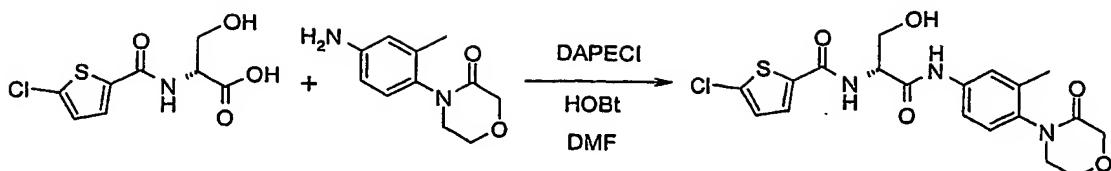
Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid und  
 5 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid erfolgt analog nachstehendem  
 Schema:



(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid ("4A"), ESI 447;  
 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid ("4B"), ESI 447.

**Beispiel 5**

Die Herstellung von (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-propionsäureamid  
 30 erfolgt wie nachstehend angegeben:



5

Eine Lösung von 250 mg (1.00 mmol) (R)-2-[(5-Chlorothiophen-2-carbonyl)-amino]-3-hydroxypropionsäure, 206 mg (1.00 mmol) 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-morpholin-3-on und 169 mg (1.10 mmol) 10 Hydroxybenztriazol-Hydrat in 6 ml DMF wird bei Raumtemperatur mit 211 mg (1.10 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DAPECI) versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 100 ml verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-propionsäureamid 15 als farbloser Feststoff; ESI 438.

20

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

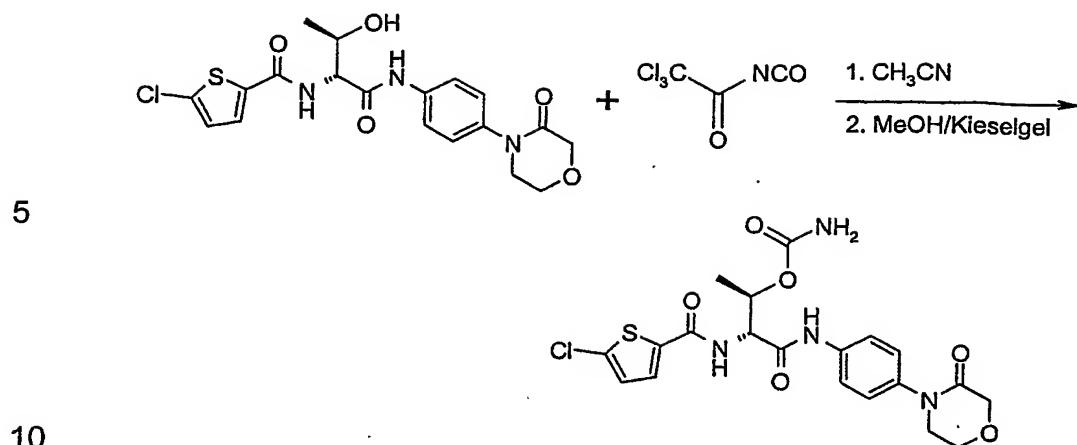
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-propionsäureamid, F. 227-233°; 25 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-buttersäureamid, F. 198-200°.

### Beispiel 6

30

Die Herstellung von (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-buttersäureamid, ESI 481 erfolgt wie nachstehend angegeben:

35



Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

15 (2R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-propionsäureamid, F. 211-215°;

20 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-buttersäureamid, F. 167-170°.

25 Pharmakologische Daten (Affinität zu Rezeptoren)

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"1A"	$7.3 \times 10^{-9}$	$6.9 \times 10^{-9}$
"2A"	$3.9 \times 10^{-8}$	
"4A"	$2.5 \times 10^{-8}$	
"4B"	$2.6 \times 10^{-7}$	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher 5 Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

10

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

**Beispiel G: Kapseln**

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine- kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

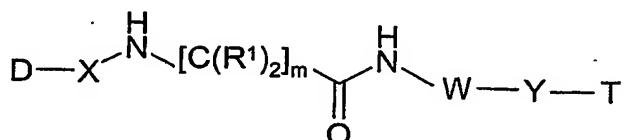
30

35

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituierter aromatischer Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15 X -C=O oder C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

W -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

R<sup>1</sup> H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder -C≡C- substituiert sein kann,

20 R<sup>2</sup> H, A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>3</sup>,

R<sup>3</sup> H oder A,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

25 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup>, =NOCOR<sup>2</sup> substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>2</sup>, Hal, A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> und/oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,

30

35

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^2$  oder  $-\text{O}-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^2$  substituiertes

10 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

15 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^3$  oder  $-\text{O}-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^3$  substituiertes Phenyl,

20 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N( $\text{R}^2$ )<sub>2</sub>, Hal, A,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Het}'$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-OR}^2$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-COOR}^2$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert sein kann,

25 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N( $\text{R}^3$ )<sub>2</sub>, Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^3$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert sein kann,

30 Hal F, Cl, Br oder I,

35 m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal  
10 substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2  
N-, O- und/oder S-Atomen,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituierter Thienylring  
20 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

25

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3 ,  
worin

R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,  
30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

35

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,  
worin

$R^1$  H oder A, das durch  $OR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $S(O)_nR^3$ ,  
 $COOR^3$ ,  $OCON(R^3)_2$ ,  $N(R^3)COOR^3$  oder  
-C≡C- substituiert sein kann,

5 bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

10 6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,  
worin

X -C=O bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

20 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,  
worin

W fehlt,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
25 Verhältnissen.

30 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,  
worin

Y Ar-diyl bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

35 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,  
worin

5        T        einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup> oder =NOCOR<sup>2</sup> substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiert sein kann,  
10        bedeutet,  
              sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15        10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
20        T        einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist,  
              bedeutet,  
              sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25        11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin  
30        T        ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
              bedeutet,  
              sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

5 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,  $\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  oder CN substituiertes Phenyl, bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

15 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl, bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin

25 D unsubstituierter oder ein- oder zweifach durch Hal substituierter aromatischer Fünfringheterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,

$\text{R}^1$  H oder A, das durch  $\text{OR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^3$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)\text{COOR}^3$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  substituiert sein kann,

30  $\text{R}^2$  H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X  $-\text{C}=\text{O}$  oder  $\text{CH}_2$ ,

W fehlt,

Y Ar-diyyl,

35 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist,

5 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Furyl,

15 R<sup>1</sup> H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder -C≡C- substituiert sein kann,

20 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X -C=O oder CH<sub>2</sub>,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

25 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl,

T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

30 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, worin

D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Thienyl oder Phenyl,

5 R<sup>1</sup> H oder A, das durch OR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, OCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)COOR<sup>3</sup> oder -C≡C- substituiert sein kann,

10 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R<sup>3</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X -C=O oder CH<sub>2</sub>,

W fehlt oder CH<sub>2</sub>,

Y Ar-diyl,

15 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

20 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A und/oder Hal substituiertes Phenyl,

T ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

25 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

17. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

35 (S)-2-([(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
5 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
20 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,  
25 3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid,  
30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid,  
35 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyl-propionsäureamid,

(R)-2-[(4-Chlorphenyl-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
5 (R)-2-[(4-Chlorphenyl-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(N,N-dimethylamino)-  
propionsäureamid,  
10 (R)-2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
15 2-[(5-Chlor-thiophen-2-methyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfanyl-propionsäureamid,  
20 (S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-4-methyl-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,  
25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,  
3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid,  
30 3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,  
2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,  
35 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamid,



(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-propionsäureamid,

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methoxy-buttersäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methoxy-buttersäureamid,

10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid,

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonyl)-buttersäureamid,

25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-buttersäureamid,

30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-buttersäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-valeriansäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-valeriansäureamid,

5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-propionsäureamid,

10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(*tert*.-butyloxycarbonylamino)-propionsäureamid,

(R)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-buttersäureamid,

15 (R)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methyl-adipinsäureamid,

(S)-3-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methyl-adipinsäureamid,

20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

25 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-buttersäureamid,

(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-buttersäureamid,

(S)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-trifluormethoxy-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,  
5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,  
10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-allyl-propionsäureamid,  
15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-propoxy-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethoxy-propionsäureamid,  
20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxyethoxy)-propionsäureamid,  
(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-ethoxy-buttersäureamid,  
25 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxyethoxy)-buttersäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid,  
30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-propionsäureamid,  
35 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-buttersäureamid,

(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methylsulfonyl-buttersäureamid,  
5 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-carboxy-propionsäureamid,  
10 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-carboxy-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-carboxy-buttersäureamid,  
15 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-carboxy-buttersäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-amino-buttersäureamid,  
20 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-amino-valeriansäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-amino-valeriansäureamid,  
25 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-amino-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-amino-propionsäureamid,  
30 (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-propionsäureamid,  
(R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-propionsäureamid,  
35 (2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-hydroxy-buttersäureamid,

(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-buttersäureamid,

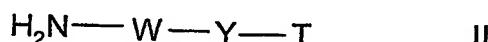
5 (2R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-propionsäureamid,

(2R,3R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-aminocarbonyloxy-buttersäureamid,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-17 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

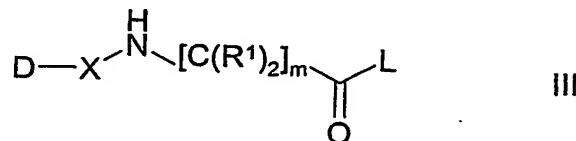
20 a) eine Verbindung der Formel II



worin

25 W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

35 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R<sup>1</sup>, m, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

5

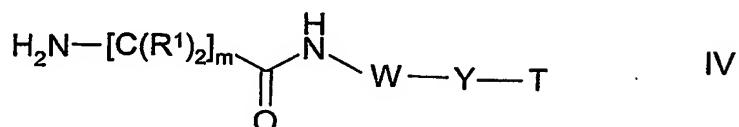
oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
in denen X –C=O bedeutet,

10

eine Verbindung der Formel IV

15



worin  $\text{R}^1$ , m, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,

20

mit einer Verbindung der Formel V

25



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

30

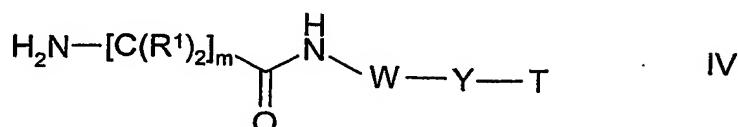
umsetzt,

oder

35

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
in denen X  $\text{CH}_2$  bedeutet,

5 eine Verbindung der Formel IV



10

worin  $\text{R}^1$ , m, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel VI

D-CHO VI

worin

20 D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
in einer reduktiven Aminierung  
umsetzt,

und/oder

25 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

30

20. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

35

21. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/oder ihre

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5            22. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und  
10            mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15            23. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

20            24. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
              (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und  
25            (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/12080

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 C07D265/32 C07D409/12 A61K31/5377 A61P7/02  
A61P9/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 48099 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 20 June 2002 (2002-06-20) cited in the application claims ----	1-24
A	WO 02 057236 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 25 July 2002 (2002-07-25) cited in the application claims ----	1-24
A	WO 02 06269 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 24 January 2002 (2002-01-24) claims ----	1-24
	----	----

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004

Date of mailing of the International search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP/3/12080

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) claims -----	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP/3/12080

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0248099	A	20-06-2002		DE 10063008 A1 AU 2188102 A BR 0116115 A CA 2431766 A1 CZ 20031773 A3 WO 0248099 A1 EP 1341755 A1 HU 0303296 A2 NO 20032695 A SK 8292003 A3 US 2004038858 A1	20-06-2002 24-06-2002 23-12-2003 20-06-2002 12-11-2003 20-06-2002 10-09-2003 28-01-2004 13-06-2003 07-10-2003 26-02-2004
WO 02057236	A	25-07-2002		DE 10102322 A1 BR 0116804 A CA 2434937 A1 CZ 20032151 A3 WO 02057236 A1 EP 1351938 A1 SK 10142003 A3	25-07-2002 17-02-2004 25-07-2002 12-11-2003 25-07-2002 15-10-2003 03-02-2004
WO 0206269	A	24-01-2002		DE 10035144 A1 CA 2415964 A1 WO 0206269 A1 EP 1301506 A1 US 2003176465 A1	31-01-2002 17-01-2003 24-01-2002 16-04-2003 18-09-2003
WO 0071510	A	30-11-2000		AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A CA 2374650 A1 CA 2374793 A1 CA 2374947 A1 EP 1185508 A2 EP 1183235 A2 EP 1185509 A2 JP 2003500383 T JP 2003500385 T JP 2003500386 T WO 0071510 A2 WO 0071511 A2 WO 0071508 A2 US 6638980 B1	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000 30-11-2000 13-03-2002 06-03-2002 13-03-2002 07-01-2003 07-01-2003 07-01-2003 30-11-2000 30-11-2000 30-11-2000 28-10-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/ISA/2003/12080

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/12 C07D265/32 C07D409/12 A61K31/5377 A61P7/02  
A61P9/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	WO 02 48099 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 20. Juni 2002 (2002-06-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-24
A	WO 02 057236 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 25. Juli 2002 (2002-07-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-24
A	WO 02 06269 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Ansprüche ---	1-24
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

16. März 2004

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

05/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12080**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Ansprüche -----	1-24

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP/2003/12080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0248099	A	20-06-2002	DE	10063008 A1		20-06-2002
			AU	2188102 A		24-06-2002
			BR	0116115 A		23-12-2003
			CA	2431766 A1		20-06-2002
			CZ	20031773 A3		12-11-2003
			WO	0248099 A1		20-06-2002
			EP	1341755 A1		10-09-2003
			HU	0303296 A2		28-01-2004
			NO	20032695 A		13-06-2003
			SK	8292003 A3		07-10-2003
			US	2004038858 A1		26-02-2004
WO 02057236	A	25-07-2002	DE	10102322 A1		25-07-2002
			BR	0116804 A		17-02-2004
			CA	2434937 A1		25-07-2002
			CZ	20032151 A3		12-11-2003
			WO	02057236 A1		25-07-2002
			EP	1351938 A1		15-10-2003
			SK	10142003 A3		03-02-2004
WO 0206269	A	24-01-2002	DE	10035144 A1		31-01-2002
			CA	2415964 A1		17-01-2003
			WO	0206269 A1		24-01-2002
			EP	1301506 A1		16-04-2003
			US	2003176465 A1		18-09-2003
WO 0071510	A	30-11-2000	AU	5041300 A		12-12-2000
			AU	5283800 A		12-12-2000
			AU	5723500 A		12-12-2000
			CA	2374650 A1		30-11-2000
			CA	2374793 A1		30-11-2000
			CA	2374947 A1		30-11-2000
			EP	1185508 A2		13-03-2002
			EP	1183235 A2		06-03-2002
			EP	1185509 A2		13-03-2002
			JP	2003500383 T		07-01-2003
			JP	2003500385 T		07-01-2003
			JP	2003500386 T		07-01-2003
			WO	0071510 A2		30-11-2000
			WO	0071511 A2		30-11-2000
			WO	0071508 A2		30-11-2000
			US	6638980 B1		28-10-2003